



Wrocław, 2022-09-19

Dr hab. Jerzy Gubernator

tel. 71 375 62 04

email: jerzy.gubernator@uwr.edu.pl

Ocena osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego, dydaktycznego, organizatorskiego i popularyzatorskiego w postępowaniu habilitacyjnym dr Pauliny Skupin-Mrugalskiej

1. Przebieg kariery zawodowej

Dr Paulina Skupin-Mrugalska jest absolwentką Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, na którym w roku 2009 uzyskała tytuł magistra farmacji. Promotorem pracy magisterskiej pt. *„Chemiczna funkcjonalizacja wielościennych nanorurek węglowych”* była prof. dr hab. Jadwiga Mielcarek. W latach 2009-2013 odbywała studia Doktoranckie w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, na tym samym uniwersytecie. W latach 2009-2014 pracowała jako młodszy asystent w Aptece Szpitalnej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Równocześnie uczęszczała na studia podyplomowe *„Prowadzenie i monitorowanie badań klinicznych”* w Akademii Leona Koźmińskiego w Warszawie, które ukończyła w roku 2013. W 2014 roku uzyskała dyplom specjalisty w zakresie farmacji szpitalnej na Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Stopień doktora nauk farmaceutycznych na Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu uzyskała w tym samym roku, a tytuł rozprawy to: *„Fotochemiczna oraz fotodynamiczna aktywność wybranych porfirynoidów o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym inkorporowanych w nośniki liposomowe”*. Promotorem pracy była prof. dr hab. Jadwiga Mielcarek. W latach 2013-2014 pracowała jako asystent w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, a następnie od 2015 już jako adiunkt.

2. Ocena osiągnięcia naukowego prezentowanego jako habilitacja

W skład osiągnięcia o tytule: „Liposomy jako układy teranostyczne oraz nośniki w terapii spersonalizowanej - metody otrzymywania i charakterystyka” wchodzi pięć spójnych tematycznie publikacji, z czego cztery opublikowane w czasopiśmie z listy JCR to oryginalne prace doświadczalne, zaś piąta to monografia. Publikacje opublikowano w latach 2018-2021, w tym dwie prace (oznaczone jako H2 i H3) opublikowano w zeszłym roku. Sumaryczny współczynnik oddziaływania osiągnięcia Habilitantki to 20,737 zgodnie z rokiem opublikowania (punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 35 punktów za publikację opublikowaną przed 31.12.2018 r. oraz 390 punktów za publikacje opublikowane po 1.01.2019 r.). Jedynie praca z roku 2017 ma stosunkowo niski współczynnik oddziaływania (3,224), w przypadku pozostałych mieści się on w zakresie od 5,268 do 6,321, co należy uznać za bardzo dobry wynik.

Dr Paulina Skupin-Mrugalska jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach będących jej oryginalnym osiągnięciem a także autorem korespondencyjnym. Wkład Habilitantki w powstanie tych prac jest wiodący co potwierdzają oświadczenia pozostałych autorów publikacji. Czytając autoreferat ma się pewne wrażenie, że habilitantka jest siłą wiodącą tych badań i swobodnie porusza się w omawianych zagadnieniach, nie pozostawiając zbyt dużo miejsca na dywagacje co do jej dominującego udziału. Jako wyróżnik należy wspomnieć że w kilku z nich dr. Skupin-Mrugalska samodzielnie pozyskała finansowanie do prowadzenia badań.

Tematyka prac będących osiągnięciem jest stosunkowo spójna i dotyczy opracowania, uzyskania oraz scharakteryzowania liposomów teranostycznych do zastosowania w obrazowaniu magnetyczno-rezonansowym (MR) i terapii fotodynamicznej (PDT) (prace H1-H3). Liposomy bifunkcyjne ułatwiają zarówno obrazowanie tkanek dzięki zastosowaniu lipofilowych chelatów gadolinu, jak również zawierają czynnik fotouczulający, jakim jest ftalocyjanina cynku. W trakcie badań używano kilku metod przygotowania liposomów – metody cienkiego filmu lipidowego oraz nowoczesnej metody preparacji liposomów wykorzystującą urządzenie NanoAssemblr Benchtop i technikę mikroprzepływową, w której używane są specjalne chipy, w których w kontrolowanych warunkach możliwe jest mieszanie dwóch faz – organicznej i wodnej. Jak wynika z opisu Habilitantki urządzenie to zostało zakupione z jej inicjatywy z pieniędzy ogólnouczelnianych. Habilitantka wykonała liczne preparacje liposomowe otrzymując liposomy o różnej wydajności inkorporacji badanych związków. Ta część badań jest dobrze opracowana i świadczy o dobrym przygotowaniu oraz świetnym warsztacie badawczym dr Skupin-Mrugalskiej. W pracy wykorzystano szereg metod pomiarowych, które pozwoliły szczegółowo scharakteryzować uzyskane liposomy. Na uzyskanych wybranych liposomach wykonano badania oddziaływania (transferu) zamykanych substancji do

modelowych pęcherzyków oraz badania potencjału relaksacyjnego czy generowania tlenu singletowego. Liposomy poddano wizualizacji przy użyciu mikroskopii krioelektronowej w polskim ośrodku. Wykonano także badania aktywności biologicznej zoptymalizowanych cząstek na modelach nowotworu szyjki macicy oraz raka głowy i szyi. Wyniki są bardzo obiecujące i potwierdzają w pełni przydatność otrzymanych liposomów. Warto podkreślić, Habilitantka jest bardzo dobrze zorientowana w szeroko pojmowanych problemach dostarczania leków za pomocą nośników leków, a nie tylko w tematyce swojego osiągnięcia. Cieszą mnie wnioski dotyczące transferu substancji hydrofobowych z liposomów do liposomów modelowych oraz informacja, że tempo ucieczki leków hydrofobowych z nośników jest kluczowe w uzyskaniu terapeutycznych dawek leków w tkankach. Zagadnienie to jest często pomijane mimo, że jest niezwykle ważne. Załączona monografia (H4) świadczy o dojrzałości i głębokiej wiedzy związanej z dostarczaniem leków i innych substancji do różnych tkanek, niekoniecznie tylko płuc o których traktuje monografia.

Praca H5 pozostaje w temacie terapii przeciwnowotworowej. Jednakże podobnie jak praca H4 dotyczy terapii nowotworu płuc. Badania zrealizowano w zespole Profesor Tamary Minko (Ernest Mario School of Pharmacy, Rutgers, The State University of New Jersey, USA), podczas 6 miesięcznego stażu naukowego Habilitantki w ramach projektu ORBIS: Open Research Biopharmaceutical Internships Support (program Horyzont 2020, działania Marii Skłodowskiej-Curie, nr 778,051). Habilitantka zajęła się ozymertynibem, który jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Związek ten został zamknięty w kilku typach liposomów różniących się płynnością błony (i długością łańcuchów acylowych) w sposób bierny jak i aktywny przy użyciu metody wykorzystującej gradient jonowy/pH siarczanu amonu. Przeprowadzono tu typowe prace formułacyjne i badania stabilności, które pozwoliły wybrać optymalne formułacje, które następnie przetestowano na modelowych liniach komórkowych uzyskując zarówno wydajną internalizację liposomów (niedrobnokomórkowy rak płuc H-1975), jak i uwalnianie zamkniętej substancji, co powodowało znaczące zmniejszenie ilości żywych komórek (kilka linii: modelowa i z mutacjami w genie *EGFR*; A549, PC-9, H-1975).

Zdaniem Habilitantki uzyskane przez nią najważniejsze wyniki to:

1. zaproponowanie autorskiej koncepcji składu i wytwarzania liposomów ThLip, jako wielofunkcyjnych nośników do obrazowania magnetyczno-rezonansowego i terapii fotodynamicznej (PDT) nowotworów
2. wykorzystanie po raz pierwszy metody mikroprzepływej do wytwarzania nanoliposomów ThLip (20-30 nm), przy jednoczesnej inkorporacji (z wysoką wydajnością), w jednoetapowym procesie fotouczulacza i środka kontrastowego

3. pokazanie, że teranostyczne liposomy umożliwiają efektywne dostarczenie ftalocyjanina cynku w formie monomerycznej, dzięki czemu związek zachowuje właściwości fotocytotoksyczne
4. udowodnienie, że liposomy teranostyczne posiadają właściwości relaksacyjne i są skuteczne jako potencjalne środki kontrastowe w niskim polu magnetycznym i dla relaksacji T1
5. wskazanie, że ftalocyjanina cynku wbudowana w liposomy teranostyczne efektywnie generuje tlen singletowy, który odpowiada za fotodynamiczny efekt terapeutyczny oraz że, zwiększa ona właściwości relaksacyjne komponenty kontrastującej, tj. lipidowej pochodnej gadolinu
6. określenie, że mechanizm zjawiska związany jest ze zmianą przepuszczalności błony liposomalnej w obecności ZnPc i zwiększonym oddziaływaniem jonów Gd(III) z atomami wodoru w cząsteczkach wody
7. udowodnienie, że poprawa relaksacji ThLip, otrzymanych metodą mikroprzepływową, jest skutkiem zwiększonego stosunku powierzchni i objętości ThLip oraz zwiększonego stosunku molowego ZnPc/fosfatydylocholina (Z/P), co poprawia dyfuzję cząsteczek wody przez błonę liposomalną
8. wykazanie, że szybkość uwalniania ZnPc z ThLip jest proporcjonalna do wielkości liposomów, a odwrotnie proporcjonalna do stosunku molowego Z/P, co skutkuje dłuższym „uwięzieniem” ZnPc w liposomach wykazujących większy stosunek Z/P
9. przeprowadzenie charakterystyki liposomów potwierdzające uzyskanie formulacji o oczekiwanych właściwościach, w tym skuteczności terapeutycznej *in vitro* w modelu komórkowym raka szyjki macicy, a także nowotworów głowy i szyi.

Podsumowując po zapoznaniu się z dorobkiem publikacyjnym Habilitantki, oświadczeniami wszystkich współautorów prac i autoreferatem nie mam wątpliwości, że dr Paulina Skupin-Mrugalska jest autorem dobrze udokumentowanego i wartościowego osiągnięcia naukowego, którego jest głównym wykonawcą i siłą sprawczą. Uzyskane wyniki są ciekawe i wartościowe z punktu widzenia poznawczego jak i praktycznego. Sposób ich omówienia świadczy o dojrzałości naukowej co pozwala dobrze rokować na przyszłość.

3. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Z dostarczonego przez Habilitantkę spisu swoich publikacji wynika, że poza pracami będącymi osiągnięciem naukowym jest ona współautorką 20 prac naukowych opublikowanych w latach 2009-2022 o sumarycznym współczynniku oddziaływania wynoszącym 65,454 oraz liczbie cytowani/bez autocytowań, (według źródła Web of Science) wynoszącej 491/462. Liczba publikacji uzyskanych przed uzyskaniem stopnia doktora to 8 natomiast po uzyskaniu stopnia doktora (nie uwzględniając publikacji wchodzących w skład osiągnięcia) to 12 pozycji. Indeks Hirscha na dzień wysyłania dokumentacji (02.2022) wynosił 12 (wg Web of Science). Są to bardzo dobre wyniki świadczące o znaczeniu prowadzonych przez nią badań, pracowitości, znaczeniu jej umiejętności eksperymentatorskich w środowisku oraz umiejętności nawiązywania współpracy naukowej.

Prace opublikowane przed uzyskaniem tytułu doktora poświęcone były nanorurkom węglowym i ich funkcjonalizowaniu a następnie liposomom, terapii fotodynamicznej oraz zastosowaniem pochodnych porfiryn oraz innych fotouczulaczy w terapii przeciwnowotworowej. Po uzyskaniu tytułu doktora jej zainteresowania naukowe w dużym stopniu nadal były związane z terapiami przeciwnowotworowymi i terapiami fotodynamicznymi. Część z nich dotyczy zastosowania pochodnych naturalnych substancji bioaktywnych (np. resweratrolu) w terapii przeciwnowotworowej, zastosowania porfirynowych i nie-porfirynowych fotouczulaczy w terapii fotodynamicznej skierowanej przeciw bakteriom. Liposomowym postacią pochodnych porfiryn w terapii nowotworów jamy ustnej. Terapiom fotodynamicznym w zwalczaniu wirusów.

Podczas swojej dotychczasowej kariery Habilitantka była wykonawcą w projekcie Preludium (2013-2016) pt. „*Theranostic GdLip: Bifunctional liposomes as carriers of gadolinium ions and phthalocyanine photosensitizers for potential application in MR imaging and photodynamic therapy*” nr 2012/07/N/NZ7/04325) obecnie jest kierownikiem lub wykonawcą w kilku projektach badawczych :

- 1) Phospholipid Research Center w Heidelbergu, Niemcy, 2021-2024, pt. „Phospholipids as excipients in Amorphous Solid Dispersions – an attempt to establish hot-melt-extrusion for oral formulations of poorly soluble drugs” nr PSM-2020-085/1 – kierownik projektu
- 2) Narodowe Centrum Badań i Rozwoju konkurs LIDER XI, 2021-2023, pt. „Nowe matryce polimerowo-fosfolipidowe do otrzymywania amorficznych stałych rozprożeń substancji leczniczych” nr LIDER/56/0231/L-11/19/NCBR/2020 – kierownik projektu
- 3) Narodowe Centrum Nauki konkurs SONATA, 2017-2022, pt. „Liposomalne systemy typu „theranostic” wykorzystywane w obrazowaniu magnetyczno-

rezonansowym i terapii fotodynamicznej” nr 2016/21/D/NZ7/01607 – kierownik projektu

4) Narodowe Centrum Nauki konkurs SONATA, 2017-2023, pt. „Ocena skuteczności przeciwnowotworowej DMU-214 (3'-hydroksy-3,4,5,4'-tetrametoksystylbenu) w spersonalizowanej terapii raka jajnika” nr 2016/23/D/NZ7/03954 – wykonawca projektu.

Przed uzyskaniem stopnia doktora, Habilitantka odbyła dwa zagraniczne staże naukowe, dwumiesięczny w Department of Biomedical Sciences, University of the Pacific, Arthur A. Dugoni School of Dentistry w San Francisco, CA, USA oraz trzymiesięczny w Department of Biomedical Sciences, University of the Pacific, Arthur A. Dugoni School of Dentistry w San Francisco, CA, USA. Po uzyskaniu stopnia doktora sześciomiesięczny staż w Rutgers University, Piscataway, New Jersey, USA, Ernest Mario School of Pharmacy (stypendium im. Mari Skłodowskiej-Curie) oraz trzymiesięczny w University of Southern Denmark, Odense Area, Denmark w ramach projektu Sonata.

W latach 2014-2021 Pani dr Paulina Skupin-Mrugalska była recenzentką 12 artykułów naukowych dla czasopism: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (4), *Biomaterials Research* (2), *Pharmaceuticals* (2), *Biomolecules* (1), *Journal of Inorganic Biochemistry* (2), *Farmacja współczesna* (1).

Habilitantka jest członkiem zwyczajnym trzech towarzystw naukowych: Controlled Release Society, Phospholipid Research Center oraz International Liposome Society. W jej dorobku naukowym znajdują się także cztery wystąpienia ustne na międzynarodowych konferencjach, współpraca z przemysłem i jeden patent.

Podsumowując część dorobku nie będącego częścią osiągnięcia naukowego należy stwierdzić, że jest on duży i znaczący oraz w znacznym stopniu związany z publikacjami będącymi częścią rozprawy habilitacyjnej i w zupełności wystarcza do potwierdzenia samodzielności naukowej Habilitantki.

4. Ocena osiągnięć w działalności dydaktycznej

W ramach działalności dydaktycznej dr Paulina Skupin-Mrugalska prowadziła zajęcia z przedmiotu „Seminaria doktorskie” dla uczestników I roku programu anglojęzycznego oraz I roku programu polskojęzycznego Szkoły Doktorskiej UMP w roku akademickim 2021/2022. W latach 2013-2022 prowadziła zajęcia fakultatywne na kierunku Farmacja dla V roku: „Środki diagnostyczne i metody obrazowania”, prowadziła zajęcia na kierunku Farmacja, Analityka Kryminalistyczna i Sądowa – na I roku – „Chemia ogólna i nieorganiczna”-seminaria i ćwiczenia. Dodatkowo na kierunku Farmacja, Analityka Medyczna, Kosmetologia, Inżynieria Farmaceutyczna, Analityka Kryminalistyczna i Sądowa na I roku prowadziła zajęcia z Chemii ogólnej i nieorganicznej – zarówno seminaria jak i ćwiczenia. Na kierunku Farmacja na II roku prowadziła ćwiczenia z chemii analitycznej. Na kierunku Inżynieria Farmaceutyczna – II rok prowadziła

przedmiot Nanotechnologia i biomateriały oraz ćwiczenia Liposomy a na kierunku PharmD na II roku – Chemical, Instrumental and Pharmaceutical Analysis I, Chemical, Instrumental and Pharmaceutical Analysis II - seminaria. Kierunek PharmD, VI rok – Advanced Pharmacy Practices - była opiekunem praktyk. Na kierunku Farmacja, IV rok prowadziła zajęcia praktyczne z zakresu farmacji onkologicznej – aspekty pracy w Pracowni Leku Cytotoksycznego w aptece szpitalnej. W 2020 roku wygłosiła wykład w trakcie kursów specjalizacyjnych: „Zastosowanie cyklodekstryn i liposomów w technologii postaci leku” w ramach kursu Nowoczesne rozwiązania technologiczne w zakresie postaci leku i materiałów medycznych.

Habilitantka pełni funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr Andrzeja Nowickiego (otwarty 04.07.2018) na Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego, Wydziale Farmaceutycznym. Sprawuje opiekę nad Studenckim Kołem Naukowym „Drug Transport and Delivery” (od 2019). Była opiekunem 5 prac magisterskich i 1 inżynierskiej. W latach 2019/2020, 2020/2021, 2021/2022 pełniła rolę Członka Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych, w latach 2016 – 2021 przedstawiciela adiunktów w Radzie Wydziału Farmaceutycznego oraz w roku akademickim 2020/2021 Członka Komisji ds. oceny grantów z dotacji statutowej dla młodych naukowców. Zdobyła w sumie 7 różnych nagród za osiągnięcia naukowe.

W ramach popularyzowania nauki brała udział i przygotowaniu nagrania pt. „*Jak daleko od ORBISu do technologii szczepionek przeciwko Covid-19?*” prezentowanego podczas Poznańskiej Nocy Naukowców 2021 i promującego projekt ORBIS (Open Research Biopharmaceutical Internships Support) oraz w latach 2016-2017 brała udział w przygotowaniu Poznańskiego Festiwalu Nauki i Sztuki.

5. Wnioski Końcowe

Pani dr Paulina Skupin-Mrugalska jest uzdolnionym pracownikiem nauki zaangażowanym w liczne projekty badawcze mające jednak powiązanie z jej własnymi zainteresowaniami naukowymi. Jej osiągnięcia naukowe nie budzi wątpliwości. Prace stanowią jednotematyczną logiczną całość definiującą główny problem badawczy. Badania mają zarówno znaczenie podstawowe jak i aplikacyjne. Dodatkowe prace nie będące tematem habilitacyjnym stanowią doskonałe uzupełnienie osiągnięcia naukowego wskazując na doskonały warsztat habilitantki, uznanie dla jej umiejętności w środowisku naukowym (polskim i zagranicznym) oraz umiejętność zawiązywania współprac naukowych i długotrwałe w nich uczestnictwo. Habilitantka ma sprecyzowane zainteresowania naukowe oraz plany na przyszłość, które dobrze rokują na przyszłość. Biorąc pod uwagę szybki rozwój naukowy habilitantki można być spokojnym o jej dalszą drogę naukową.

Dorobek dydaktyczny jest również bardzo dobry. Habilitantka prowadzi liczne zajęcia i wykłady, w tym zajęcia w języku angielskim. Liczne nagrody i projekty w których bierze udział wskazują na jej bardzo duże zaangażowanie naukowe.

Przedstawiony materiał publikacyjny oraz parametryczny a także aktywność dydaktyczna i organizatorska wskazuje na dojrzałego badacza dlatego biorąc pod uwagę całokształt osiągnięć oraz aktywności wnioskuję do odpowiedniej jednostki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o nadanie Paulinie Skupin-Mrugalskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

Jen Czubaczka